UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 43

Lacunes Craniennes et Globuline Anormale dans la Maladie de Minkowski-Chauffard

(A propos d'une observation)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

CLAUDE COHEN

Membres du Jury	MM. GADRAT	Président	
	SOREL		
	LAPORTE	Assesseurs	
	DELAUDE		
	MONNIER	Suppléant	

IMPRIMERIE SOUBIRON

9, Rue de la Poste

TOULOUSE

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen : Monsieur LAZORTHES

1er Assesseur : M. BLANC
2ème Assesseur : M. SOREL

Doyens honoraires : Messieurs GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

Professeurs honoraires : Messieurs RIBAUT, VALLOIS, NANTA, TAPIE, DELAS, RISER.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. MERIEL
Clinique médicale	GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la 1ère enfance	BARDIER
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	GUILHEM Paul
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique rhumatologique	RUFFIE René
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale	PONTONNIER
Anatomie	LAZORTHES
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie Pathologique	FABRE Jacques
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	ANDRIEU
Chimie biologique	VALDIGUIE
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY Jean
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Médecine sociale	BOUNHOURE
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Physico-chimie	AUVERGNAT
Physiologie	LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Propédeutique médicale	LAPORTE Jacques
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	COULOUMA
Bactériologie	Mme ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	MM. DOUSTE-BLAZY
Histologie et Embryologie	PLANEL
Ophtalmologie	DEODATI
Parasitologie	RUFFIE Jacques
Physiologie	MONTASTRUC
Physique médicale	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	BASTIDE
Anatomie Pathologique	BOUISSOU
Anesthésiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie générale	GEDEON
Electroradiologie	PONS
Hématologie	DUCOS
Histologie et Embryologie	GUILHEM André
Médecine générale	MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY

AGREGES

Médecine générale	RIBAUT
- d° -	CALAZEL
- d° -	RASCOL
- d° -	LE TALLEC
- d° -	RIBET
Chirurgie générale	ENJALBERT
- d° -	FICAT
- d° -	PASQUIE
- d° -	SOUQUET
- d° -	SARRAZIN
- d° -	GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Neurochirurgie	ESPAGNO Jacques
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Obstétrique	ESPAGNO Guy
Ophtalmologie	BEC
Pneumo-phtisiologie	DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie	THOMAS
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie Analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM. BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Matière Médicale	VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique	STANISLAS
Zoologie	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	BREUILLAUD
Sciences naturelles	Mme CAUJOLLE
Sciences Physiques	PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie	BROUSSY Georges

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M. ROCHE
Secrétaire	BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 43

Lacunes Craniennes et Globuline Anormale dans la Maladie de Minkowski-Chauffard

(A propos d'une observation)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1963

PAR

CLAUDE COHEN

Membres du Jury	MM.	GADRAT	Président
		SOREL	
		LAPORTE	Assesseurs
		DELAUDE	
		MONNIER	Suppléant

IMPRIMERIE SOUBIRON

9, Rue de la Poste

TOULOUSE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Lacunes Craniennes et Globuline Anormale dans la Maladie de Minkowski-Chauffard

(A propos d'une observation)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0029

CE TRAVAIL EST DEDIE :

A MON MARI.

A MES PARENTS.

En témoignage de ma grande affection et de ma profonde gratitude.

A MES FRERES ET SOEURS.

A MES BEAUX-PARENTS.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. G A D R A T

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous accueillir dans son service, nous permettant ainsi de bénéficier de son précieux enseignement clinique tout au long d'une année.

Ce travail qu'il nous a fait l'honneur de nous confier, n'est qu'un modeste témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE.

A Monsieur le Professeur R. SOREL
Professeur de Clinique Médicale Infantile et Puériculture
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a accueillie et guidée avec bienveillance au cours de notre stage de Pédiatrie et a bien voulu nous faire le grand honneur de juger notre travail.

A Monsieur le Professeur J. LAPORTE
Professeur de Propédeutique Médicale.

Tout au long de nos études nous avons pu apprécier la rigueur et la probité de votre enseignement ainsi que votre constante bienveillance ; croyez que nous vous en sommes infiniment reconnaissante.

A Monsieur le Professeur A. DELAUDE
Professeur Agrégé de Pneumo Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu le privilège de travailler quotidiennement sous votre direction et d'ainsi apprécier votre esprit clinique aussi bien que votre souriante bienveillance à l'égard de vos malades comme de vos élèves ; soyez assuré que votre exemple sera toujours notre plus sûr guide.

A Monsieur le Professeur J. MONNIER
Maître de Conférences
Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous faire bénéficier de sa grande expérience de l'Hématologie ; pour cela et pour l'honneur qu'il nous fait de bien vouloir nous juger, qu'il soit respectueusement remercié.

INTRODUCTION

Incontestablement héréditaire et familiale, se transmettant comme un caractère Mendélien dominant, caractérisée du point de vue pathogénique par une anomalie des hématies, la sphérocytose, la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD, est une affection actuellement bien connue, tant sur le plan clinique que biologique.

La malade dont Monsieur le Professeur GADRAT a bien voulu nous confier l'observation, présentait, comme nous le verrons, une histoire typique, bien vite confirmée par les premiers examens.

Cependant, les investigations radiologiques firent découvrir des aspects rarement décrits de lacunes crâniennes, pouvant évoquer les lésions observées au cours de la maladie de Kahler, et qui entraînèrent des recherches biologiques en particulier électrophorétiques plus poussées :

- or, le sérum et les urines de notre patiente, contenaient une globuline anormale.

Dès lors se posait le problème : cette globulinémie était-elle un stigmate biologique de la sphérocytose ou bien, ce que pouvait appuyer la présence de lacunes osseuses, y avait-il myélome associé ?...

L'intérêt de ce fait clinique et biologique, nous a paru justifier cet exposé qui sera centré sur l'observation de cette malade après un bref rappel des caractéristiques de la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

L'ICTERE HEMOLYTIQUE CONGENITAL DE MINKOWSKI-CHAUFFARD

Rappel clinique, biologique et radiologique.

4 - 10 - 12 - 15

Décrite sous le nom d'ictère chronique splénomégalique par HAYEM (1898) ou d'ictère chronique héréditaire avec splénomégalie et urobilinurie (Minkowski 1900), la maladie dite de Minkowski-Chauffard, apparut bientôt comme une très particulière hémopathie ; l'importance de la destruction globulaire soulignée par le terme d'ictère hémolytique, avait d'ailleurs été notée par Minkowski.

ETIOLOGIE. -

Maladie héréditaire, génotypique, elle est transmise selon le mode Mendélien dominant (ainsi, quel que soit leur sexe, la moitié des enfants de sujets malades, hérite de la maladie), et de plus, elle ne se transmet que suivant le mode continu : les enfants sains, de sujets malades, n'engendreront que des descendants sains.

Enfin, aucune prédisposition ethnique ou géographique n'a pu être mise en évidence.

CLINIQUE. -

L'anomalie érythrocytaire responsable de la maladie existe dès la naissance et cependant, l'affection n'est qu'exceptionnellement décelée avant la deuxième enfance.

C'est le plus souvent chez un adolescent que sont notés de petits troubles discrets mais persistants, portant sur le développement, le teint,

- ou que, accident évolutif ou complications, révèlent la maladie,

- ou bien encore, qu'un examen systématique soit l'occasion de découverte d'une splénomégalie.

Quoi qu'il en soit, 3 symptômes fondamentaux, révèlent la maladie :

- ictère,
- pâleur,
- splénomégalie.

1°) - *L'Ictère*, léger, habituellement simple subictère conjonctival, est dissocié, strictement pigmentaire avec urines et selles de coloration normale en général, sans prurit.

2°) - *La pâleur* est plus nette, avec décoloration des muqueuses : CHAUFFARD disait que "ces malades sont plus des anémiques que des ictériques".

3°) - *La splénomégalie* est constante : rate palpable, débordant souvent de plusieurs travers de doigts, le rebord costal, lisse, ferme, mobile avec la respiration.

L'enquête familiale, bien souvent facile, révélant chez des ascendants ou collatéraux, un ictère typique, peut l'être beaucoup moins et il faut savoir rechercher de parti pris, une splénomégalie isolée, une anémie inexpliquée, un léger subictère, voire un simple et si banal état lithiasique.

BIOLOGIE. -

Hématologie et biochimie permettent d'objectiver trois ordres de signes :

- les uns résultant de la destruction globulaire,
- d'autres, traduction de la régénération compensatrice,
- enfin, certains, témoignant de la dystrophie érythrocytaire.

1°) - STIGMATES DE DEGLOBULISATION :

L'anémie, conséquence directe, de l'hémolyse pathologique, est en général normochrome, de l'ordre de 3 à 3 millions et demi.

L'élévation du fer sérique, de même que

l'élévation de la bilirubinémie libre, traduisent, indirectement l'hémolyse qui libère dans le sang les constituants de l'hémoglobine.

Enfin, l'urobilinurie, de même que l'élévation du stercobilinogène fécal, relèvent de l'augmentation de l'excrétion biliaire pigmentaire.

2°) - LES SIGNES DE REGENERATION ERYTHROCYTAIRE :

L'hémogramme, outre l'anémie, révèle une hyperleucocytose modérée avec légère neutrophilie, les plaquettes sont à un taux normal ; mais l'anomalie essentielle est érythrocytaire : hématies petites avec anisocytose, poikilocytose et polychromatophilie. La régénération globulaire, s'efforçant de compenser la destruction, se traduit essentiellement par l'élévation du taux des hématies granulo-filamenteuses. *Cette réticulocytose*, signalée par Noël FIESSINGER, mise en évidence par les colorants vitaux, est toujours nette et possède une réelle valeur diagnostique : des chiffres normaux de 1 à 2 %, elle passe à 15, 20 ou même 30 %.

D'autres témoins de la reconstruction globulaire, peuvent plus rarement être observés : hématies ponctuées et même parfois nucléées.

Le myélogramme fournit la preuve directe de la régénération, montrant une intense réaction erythroblastique : le nombre total des éléments nucléés est élevé, les rouges voyant leur taux s'élever jusqu'à 60 ou 70 % de ce chiffre ; ces érythroblastes apparaissent aux différents stades de leur maturation.

3°) - LES PREUVES DE LA FRAGILITE GLOBULAIRE :

Les mensurations érythrocytaires confirment l'existence d'une microcytose importante intéressant 5 à 30 % des hématies. Le diamètre moyen est diminué, de l'ordre de 6 microns, ce qui entraîne une déviation à gauche de la courbe de Price-Jones.

Le volume globulaire moyen est peu modifié ; l'épaisseur érythrocytaire est donc accrue, l'hématie tendant vers la sphéricité : cette microsphérocytose, est le carac-

tère hématologique essentiel, constant et permanent de la maladie ; sa constatation impose la détermination de la *résistance globulaire aux solutions chlorurées hypotoniques*, qui confirme la fragilité des hématies :

- chez un sujet normal, l'hémolyse débute aux solutions à 4,6 °/°° ; elle est totale dans les solutions à 3,5 °/°°.

- dans l'ictère hémolytique congénital, l'hémolyse débute à des concentrations plus élevées, de l'ordre de 6 et même 7 °/°° ; il y a allongement de la courbe de l'hémolyse.

L'épreuve de marquage des sphérocytes au chrome radio-actif, montre leur fragilité : elles sont détruites en masse dans la rate, d'où hypertrophie splénique ; en contre-partie, pour pallier cette destruction, la moëlle osseuse est en hyperfonctionnement.

De l'intensité de l'hyper-hémolyse, dépend l'intensité des phénomènes biologiques et hématologiques.

Signalons enfin, que le test de Coombs est négatif.

EVOLUTION. -

Souvent bien tolérée, la maladie de Minkowski-Chauffard, entraîne cependant des complications ; deux d'entre-elles sont essentielles :

- les crises de déglobulisation,
- la lithiase vésiculaire.

LES CRISES DE DEGLOBULISATION. -

Souvent observées chez l'enfant, parfois à la faveur d'une cause favorisante (froid, épisode infectieux banal, thérapeutique intempestive), elles paraissent correspondre à la fois, à une hémolyse accrue et à un arrêt de l'hyperactivité médullaire compensatrice.

Le tableau clinique, brutalement établi, est parfois dramatique : hyperthermie, tachycardie, prostration, tandis qu'apparaissent dyspnée, douleurs abdominales, vomissements, et que s'accentuent la pâleur, l'ictère, avec hypercoloration des selles et des urines, et la splénomégalie.

L'anémie est alors intense, autour de 1 à 2 millions, bilirubinémie et fer sérique atteignent des taux très importants ; les urines peuvent contenir des traces de bilirubine.

Et pourtant, le plus souvent, en 10, 15 jours, apyrexie et régénération globulaire dont la rapidité étonne, vont clore la crise.

Il faut savoir d'ailleurs, que ces crises peuvent prendre un aspect plus bénin, simple poussée fébrile avec accentuation de l'anémie, ou bien douleurs abdominales fébriles.

LA LITHIASE VESICULAIRE. - (4) - (5)

Les crises vésiculaires représentent chez l'adulte, une complication fréquente que Minkowski avait bien observée et qui existerait dans 50 % des cas.

En rapport avec la précipitation vésiculaire de calculs de bilirubinate de chaux, leur expression clinique est variable, de la simple tension épigastrique à l'authentique colique hépatique, et elles orientent d'autant plus vers une banale lithiase vésiculaire ou cholédocienne qu'elles peuvent être révélatrices, s'accompagner de bilirubinurie et même déterminer un réel ictère par rétention, le classique "ictère additionné de FIESSINGER".

FORMES CLINIQUES. -

Avec Jean BERNARD, (4), nous distinguerons :

- *les formes incomplètes*, anictériques, anémie chronique avec splénomégalie, (soit forme anémique pure très rare "TZANCK" ou bien encore anémie aiguë fébrile inaugurant la maladie) ou formes splénomégaliques pures ; formes

latentes enfin, révélées à l'occasion d'un examen systématique familial.

- *les formes associées :*

1°) - *à des troubles trophiques :*

- *Les ulcères de jambes,* déjà notés par HAYEM, ne sont pas rares, habituellement très douloureux, sans tendance à la guérison ni à la sclérose, parfois guéris après splénectomie. Cependant récemment, LAEDERICH a insisté sur des formes moins durables, capables d'amélioration spontanée. Il faut signaler la possibilité d'établir un diagnostic de sphérocytose méconnue à l'occasion d'une telle manifestation : ARRHIGUI a rapporté l'observation d'un ulcère de jambe révélateur d'un Minkowski-Chauffard, ignoré jusqu'alors dans quatre générations.

- DEBRE a signalé une taie de la cornée avec perte de la vision de l'oeil.

- enfin, une hyperuricémie dûe à l'hyperhémolyse et fréquemment observée chez de tels malades, pouvant entraîner des accès goutteux.

2°) - *à des malformations .* -

- On a signalé l'association à diverses malformations congénitales : poly et brachydactylie, microphtalmie, anomalies bronchiques, musculaires et autres.

- Bien plus intéressante est l'association à des malformations osseuses, crâniennes en particulier : le crâne en tour ; mais ceci nous amène à décrire les lésions osseuses observées au cours de la maladie, aussi préférons-nous en traiter au chapitre de discussion à propos des anomalies crâniennes présentées par notre malade.

DIAGNOSTIC. -

Reconnaître l'état hémolytique d'une part, en éliminer les autres causes en un second temps, telles sont, schématisées, les deux étapes du diagnostic.

1°) - *reconnaître l'état hémolytique* est parfois mal aisé, en particulier lorsque prédomine un symptôme, ictère, anémie ou splénomégalie. Devant un ictère surtout, difficulté de diagnostic, lors de l'association d'un ictère d'une autre origine, virale ou rétentionnelle.

Plus faciles à éliminer sont d'autres états où coexistent également, subictère, pâleur et grosse rate :

- *leucoses* où le myélogramme emporte la conviction.
- *métastases médullaires néoplasiques*, lymphogranulomatose maligne, splénopathies infectieuses ou parasitaires.

Quant aux crises hémolytiques, elles pourront parfois poser un diagnostic d'urgence, celui d'un syndrôme abdominal ou d'un état infectieux.

Cependant, le plus souvent, clinique et biologie emportent aisément la conviction : il y a syndrôme hémolytique.

2°) - *Le problème des autres syndrômes hémolytiques* se pose alors,

- constitutionnels : thalassémie, à discuter chez des sujets d'origine méditerranéenne (noter la possibilité de dystrophies osseuses identiques), drépanocytose et autres hémoglobinoses.

- ou acquis : et là le problème est particulièrement ardu lorsque le syndrôme hémolytique paraît primitif ; il fait alors penser à un toxique méconnu, médicamenteux en particulier, à un facteur immunologique et rechercher, par le test de Coombs, les autoanticorps. Ceux-ci peuvent apparaître comme idiopathiques, réalisant l'ictère hémolytique acquis chronique de VIDAL, ABRAMI, BRULE, si difficile à distinguer de la sphérocytose constitutionnelle. Et ici, le diagnostic sera fortement aidé par l'enquête familiale.

Telle se présente la maladie de Minkowski-Chauffard, nettement caractérisée cliniquement et biologiquement ; sur le plan anatomique par contre, pas de lésions

spécifiques, mais seulement des altérations témoignant de l'association d'un processus hémo-destructif avec, en particulier , sidérose viscérale, congestion splénique, à un processus de régénération sanguine marquée par la réaction érythropoïétique médullaire, parfois même extra-médullaire.

PATHOGENIE

Sur le plan pathogénique (12), il convient de distinguer :

1° - l'hémolyse chronique.
2° - les crises de déglobulisation.
3° - l'ictère.

I - L'*hémolyse chronique*. -

La théorie de la splénomégalie primitive s'appuie sur le fait que celle-ci est constante et que la splénectomie donne de très bons résultats : on a pensé que l'hypersplénisme entraînait la destruction de l'hématie par lyse et macrophagie. Mais cela n'explique pas la sphérocytose, aussi, DAMESHEK apporte à cette théorie ancienne, une variante moderne : la dystrophie érythrocytaire est secondaire à l'action d'un facteur spécifique d'origine splénique.

Mais fragilité globulaire et sphérocytose, persistent après splénectomie. Aussi, admet-on maintenant avec NAEGELI que la sphérocytose représente la malformation initiale, la splénomégalie étant secondaire à l'hyperactivité de la rate qui doit détruire ces hématies trop fragiles.

Et, en faveur de la sphérocytose primitive, milite un argument expérimental : les hématies de sujets normaux, injectées à des malades, ont une survie normale, tandis que les sphérocytes injectés à des sujets normaux, ont une survie très raccourcie.

Cette fragilité serait due à des anomalies de la membrane globulaire et peut-être à un trouble métabolique. A ce sujet, citons les travaux anglais de ALLISON, KATES & JAMES (1) qui ont étudié les phosphatides et leurs acides gras des hématies de sujets normaux et de sujets atteints

de sphérocytose, grâce au P 32. Ils notèrent une nette élévation de la proportion de lysophosphatidyl éthanolamine dans les sphérocytes. De plus, des hématies normales mises en culture dans du sérum enrichi en lysophosphatidyl éthanolamine, acquièrent un degré notable de sphérocytose.

Ils en concluent que l'anomalie génétiquement initiale de la maladie est, probablement, un blocage partiel du système enzymatique transformant la lysophosphatidyl éthanolamine en phosphatidyl éthanolamine.

II - *Les crises de déglobulisation.* -

Deux mécanismes peuvent être envisagés, hémolyse massive ou arrêt temporaire de l'hyperactivité médullaire compensatrice.

En faveur du premier, on peut noter, l'accentuation parfois de l'ictère ; et en faveur du second, certains médullogrammes révélant une érythroblastopénie.

Que l'un ou l'autre de ces mécanismes soit admis, tous les auteurs semblent d'accord, pour penser que ces crises sont dues soit à une infection ou intoxication passagère, soit à la procuction d'auto-anticorps qui agissent alors sur la moëlle ou sur les sphérocytes circulants ; effectivement, la recherche d'auto-anticorps, généralement négative au cours des phases chroniques de la maladie, peut devenir positive au cours de certaines poussées aiguës.

III - *L'ictère.* -

Sa physiopathologie est mal connue ; ni le degré de la déglobulisation, ni sa brusquerie, ne suffisent à déterminer la cholémie pigmentaire : pour une anémie identique, tel malade présentera un ictère, son père n'en présentera pas. Il y a un terme inconnu entre hyper-hémolyse et hyper-biligénèse.

TRAITEMENT. -

I - *Le traitement médical :* ce n'est qu'un adjuvant : Vitamine B 12, Corticothérapie et Opothérapie hépa-

tique sont sans action ; les transfusions doivent être réservées autant que possible aux crises de déglobulisation ; elles seront, bien entendu, rigoureusement isogroupes et seront utilisés les culots globulaires.

II - *La seule thérapeutique active est chirurgicale* : c'est la splénectomie qui a pour effet de faire disparaître l'ictère, se réparer l'anémie, même parfois s'amender progressivement les troubles du développement.

L'exploration per opératoire de la vésicule est indispensable, toute lithiase devant imposer la cholécystectomie ; bien réglée à l'heure actuelle, la splénectomie doit être indiquée dès le diagnostic posé : "porter le diagnostic de Minkowski Chauffard, c'est porter une indication de splénectomie".

OBSERVATION

Mademoiselle R... N..., âgée de 47 ans, entre dans le service du Professeur GADRAT, le 14/1/62, pour altération progressive de l'état général datant de plusieurs mois, évoluant dans un contexte fébrile avec apparition récente de troubles digestifs : douleurs abdominales, constipation opiniâtre et vomissements noirâtres.

L'interrogatoire ne révèle pas d'antécédents pathologiques notables chez ascendants et collatéraux.

Quant à notre malade, c'est une asthénique chronique, chez qui furent toujours notées, pâleur et maigreur. A l'âge de 18 ans, un épisode de fatigue avec douleurs mal définies des membres inférieurs, avait conduit à un examen médical au cours duquel fût découverte une splénomégalie qui, semble-t-il, ne fût l'occasion d'aucun examen complémentaire.

Dix ans plus tard est noté un nouvel épisode pathologique marqué par l'apparition d'ulcérations torpides des membres inférieurs, rebelles à de nombreuses thérapeutiques locales et générales mais disparaissant totalement au bout de 12 ans d'évolution ; la malade avait alors 40 ans.

L'année suivante, en 1956, se produisent 3 ou 4 crises douloureuses vésiculaires accompagnées à leur décours, par subictère et urines foncées. A ce moment, son médecin note une majoration de la splénomégalie, un souffle à l'auscultation cardiaque, ce dernier explicable par par une anémie aux environs de 2 à 3 000 000.

Dès lors, le médecin traitant voit régulièrement Mademoiselle R..., ce qui lui permet de noter que progressivement le foie augmente de volume, son bord inférieur

s'alignant sur celui de la rate tandis qu'en 1959 se manifeste une insuffisance cardiaque avec cardiomégalie, oedème des membres inférieurs et tachyarythmie.

Dans la période précédant son hospitalisation, l'état général de notre malade s'altère rapidement ; grabataire, elle voit apparaître des douleurs abdominales diffuses et des lombalgies, tandis que se constitue une ascite ; enfin, état subocclusif et vomissements noirâtres répétés font que son médecin nous l'adresse.

A l'entrée :

Mademoiselle R... frappe par son aspect général pré-cachectique, traduit par une asthénie intense, une pâleur généralisée aux téguments et aux muqueuses, pâleur mélée d'une teinte ictérique plus nette au niveau de ces dernières. Il n'y a ni prurit, ni bradycardie, les urines sont noirâtres, les selles colorées normalement, l'anorexie est absolue ; les vomissements, bilieux, deviennent moins fréquents tandis qu'apparaît une diarrhée. La température oscille très peu autour de 39 mais les hémocultures s'avèrent négatives.

L'examen révèle en outre :

- une ascite libre avec circulation collatérale,
- une splénomégalie, la rate de consistance ferme, débordant de trois doigts le rebord costal, douloureuse.
- par contre, le foie apparaît seulement ptosé et non hypertrophié ; la percussion en est douloureuse.
- l'auscultation du coeur confirme le souffle mésocardiaque systolique et l'arythmie qui, électriquement, s'avère due à une fibrillation auriculaire.
- il y a oligurie avec albuminurie légère (qui sera toujours inférieure au gramme) et à cette période, sels aussi bien que pigments biliaires sont retrouvés dans les urines.

Les examens complémentaires systématiques révèlent :

- cuti-réaction : positive.
- B.W. : négatif.

		Globules Rouges	Hémoglobine %	Valeur Globulaire	Réticulocytes %	Résistance Globulaire	Bilirubinémie
SSS	15-I-62	2 M	24	0,6	2,4	Hémolyse franche 6,8 Hémolyse totale 4,4	Totale : 27 mg. Indirecte : 19 mg.
CC	19-I-62	2 M	38	0,98			
CC	24-I-62	2 M 6	46	0,98			
CCCC	31-I-62	2 M 7	48	1,01 .			
CCC	7-II-62	2 M 7	52	0,98			
CC	16-II-62	2 M 3	38	0,87	0,6		
	23-II62	2 M 4	36	0,75	5,6		Totale : 22 mg. Indirecte : 21 mg.
C	3-III-62	1 M 5	20	0,91		Hémolyse début 6,8 " franche 4,6 " totale 4	
	13-III-62	2 M 4	38	0,90			
	23-III-62	2 M 7	50	0,92			

Principaux résultats et chronologie de
la thérapeutique substitutive : S = 1 flacon sang total
C = 1 flacon culot globulaire.

- pas de glycosurie.
- vitesse de sédimentation très accélérée : 105-155.
- urée sanguine : 0 g,63 °/°°.

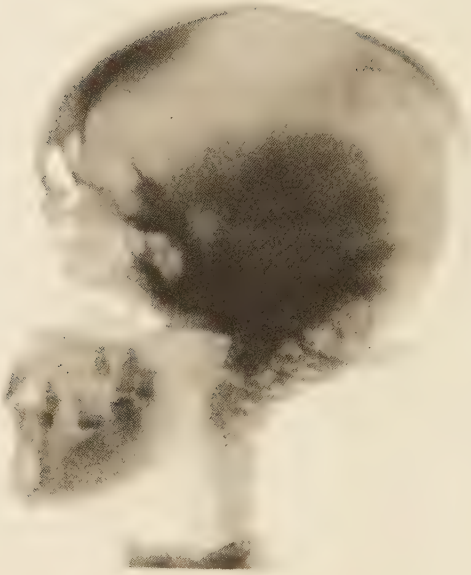
Tandis qu'est mise en oeuvre une thérapeutique antibiotique polyvalente, associée à un traitement digitalique intraveineux puis par voie buccale, sont demandés de de nombreux examens, en particulier hématologiques et hépatiques qui révèlent :

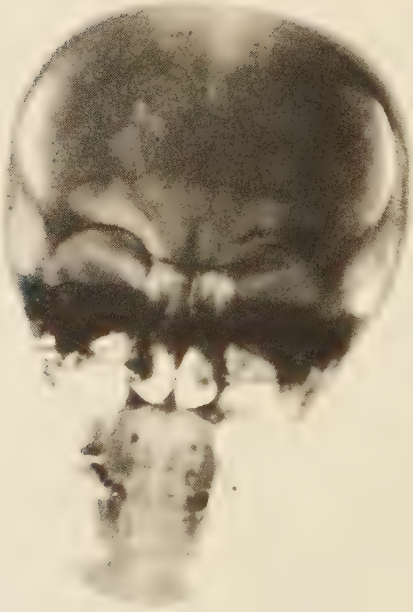
- anémie intense, à 2 000 000, hypochrome (V.G = 0,60), de nature hémolytique ainsi que l'indique l'hyper-bilirubinémie indirecte (bilirubine totale : 27 mg ; bilirubine indirecte : 19 mg).
- la réticulocytose n'est que peu supérieure à la normale : 2,4 % (puis 0,6, puis 5,6).
- il n'y a pas de cellules anormales dans le sang où l'on note par ailleurs, une leucocytose à 12 000 avec polynucléose neutrophile.
- enfin, l'anomalie majeure semble être globulaire puisque la résistance globulaire aux solutions hypotoniques est abaissée : hémolyse franche à 6,8 ; hémolyse totale à 4,4.
- enfin, la courbe de Price - Jones confirme l'anomalie globulaire : diamètre moyen 6,2 microns ; volume normal ; épaisseur accrue ; indice sphérocytaire élevé (0,74).
- cependant, le fer sérique restait bas : 20 et 30 gamma.

Il s'agissait donc d'une anémie chronique hypochrome, de type hémolytique, les globules rouges étant de résistance diminuée aux solutions hypotoniques et se révélant de nature sphérocytaire.

Sont alors entreprises des transfusions de sang complet puis de culots globulaires, associées à la corticothérapie par voie veineuse puis intra-musculaire.

L'ascite ponctionnée à deux reprises (500 et 1 400 cc.) est d'aspect bilieux : il s'agit d'un cholépéritoine avec de nombreux éléments cellulaires : peu de globules rouges, mais 86 poly-neutro., 1 lymphocyte et 3 cellules endothéliales.



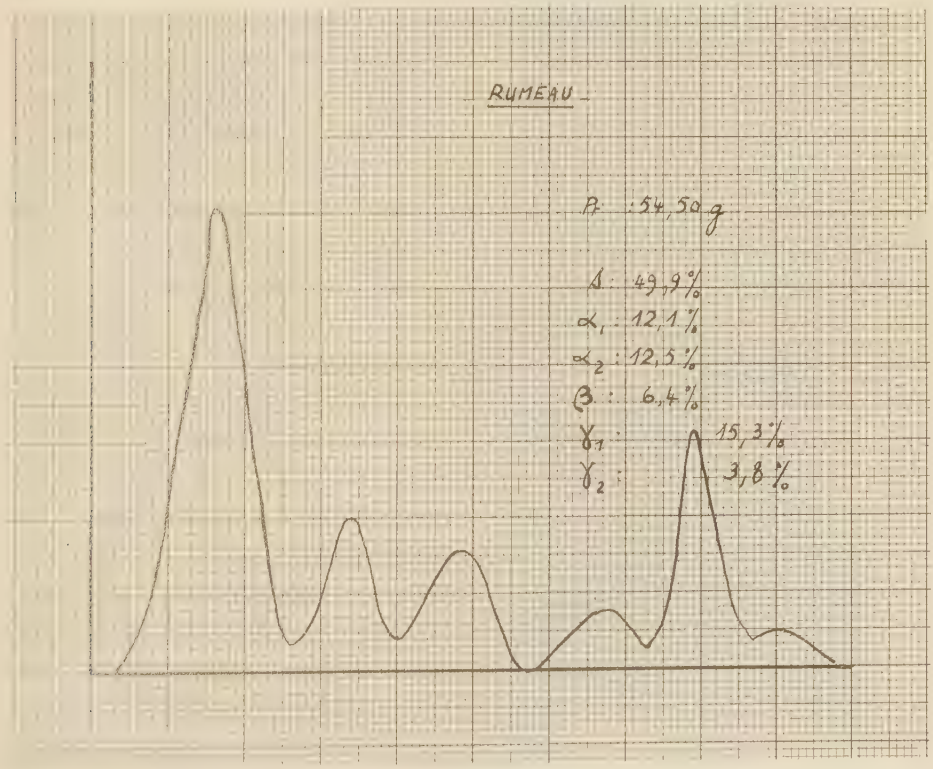


Tandis que la fièvre tombe, que les urines sont plus abondantes avec disparition des sels et pigments, que la tension artérielle s'améliore, ainsi que la numération des hématies, de nouveaux examens sont demandés : clichés radiologiques, du crâne en particulier, ponction de moëlle, électrophorèse.

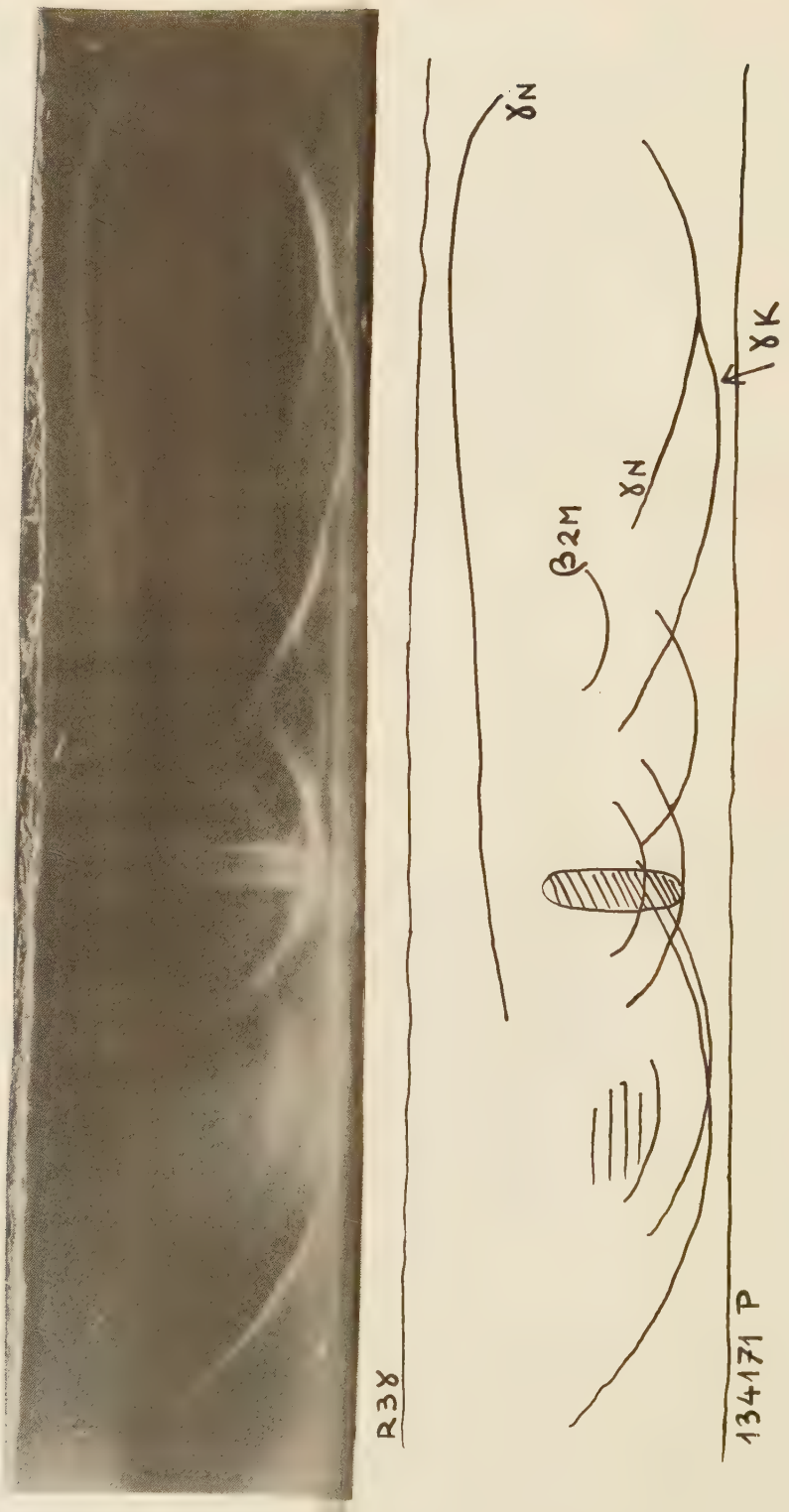
Les clichés, les premiers, attirèrent notre attention :

- dans leur ensemble, ces radios donnent une impression de déminéralisation "sablée" ; on ne retrouve pas d'altérations à type de poils de brosse, mais par contre quelques images lacunaires du frontal surtout du côté gauche. Cet aspect lacunaire évoqua dès lors la possibilité d'une maladie de Kahler associée.

Or, si la moëlle, simplement riche (bien que peu hyperplasiée pour une maladie de Minkowski Chauffard : 13 % d'éléments érythroblastiques) n'apportait aucun argument, l'électrophorèse elle, révèlait :



Electrophorèse



Immuno-électrophorèse du sérum.

- une élévation des globulines alpha I et alpha II (respectivement 12,I et 12,5) aux dépens des bêta abaissés à 6,4 tandis que les gamma étaient normales à 15,3. Mais surtout, à côté des gamma normales ou gamma I, on notait un pic de globulines-gamma II à 3,8 %.

C'est pourquoi fût demandée une *immuno-électrophorèse* portant sur le sérum et sur les urines :

Le laboratoire (Docteur DE BOISSEZON) répondit :

"L'analyse immuno-électrophorétique du sérum et des urines de Mademoiselle R... montre la présence d'une globuline antigéniquement anormale.

On note en effet, dans le sérum, une anomalie dans la répartition du système gamma, avec, sur l'électrophorèse quantitative, trois pics de mobilité gamma II, gamma I et bêta II.
L'étude, au moyen d'un immun-sérum polyvalent, montre que la protéine de mobilité gamma I est une gamma-globuline antigéniquement incomplète. Les deux pics gamma II et bêta II, correspondent respectivement aux gamma-globulines normales restantes et à la bêta II M dont le trait est nettement visible.
Il y a une nette diminution des gamma-globulines rapides et disparition de la bêta II A.

Le sérum anti-gamma-globuline (R_3 gamma) ne révèle que les gamma-globulines normales et pas la globuline anormale.
Dans les urines, on note la présence de traces de gamma-globulines lentes révélées par R_3 gamma et non par le sérum polyvalent qui ne montre que les traces d'albumine présente."

L'évolution de notre malade ne pouvait nous permettre d'aller plus avant. Sa cholécystite était, pour les Chirurgiens, une raison impérieuse d'intervenir, pour pratiquer en même temps, splénectomie et cholécystectomie. Mademoiselle R... n'accepta pas l'intervention immédiate. Son état ne s'améliorait pas, son anémie s'avérait irré-

ductible malgré toutes les thérapeutiques palliatives, transfusions répétées de culots globulaires et corticothérapie, opothérapie, hépatique, vitaminothérapie. Et notre malade sortit à sa demande, pour aller mourir chez elle quelques jours plus tard ainsi que nous l'a appris son médecin.

DISCUSSION

Plusieurs problèmes se posaient à nous devant cette observation :

1°) - le diagnostic de Minkowski Chauffard était-il certain ?...

2°) - les lacunes crâniennes pouvaient-elles être considérées comme provoquées par cette maladie ?....

3°) - quant à la présence d'une globuline anormale, pouvait-elle, rapprochée en particulier des lésions osseuses, indiquer l'association à l'ictère hémolytique d'une maladie de Kahler, ou bien fallait-il la considérer comme entrant dans le tableau d'une maladie de Minkowski-Chauffard, constituant alors un fait biologique inédit ?...

I - *Le diagnostic de Minkowski Chauffard.* -

- Cette malade présentait une anémie hémolytique chronique, hypochrome avec sphérocytose et résistance globulaire abaissée.

- D'autre part, sa longue évolution au cours de laquelle apparaissent, constants les signes cliniques du trépied classique :

- splénomégalie progressivement croissante,
- ictère léger,
- pâleur chronique.

Tandis que se manifestaient des épisodes eux-aussi classiques d'ulcères de jambe et de cholécystite lithiasique,

- enfin, l'absence de causes hémolysantes exogènes,

tout ceci évoquait très fortement la maladie de Minkowski Chauffard.

Que trouvions-nous par contre pour mettre en doute ce diagnostic :

a) - la présence d'auto-anticorps actifs en milieu papaïné n'est pas là un argument contraire. En effet, nous

avons vu que dans un ictère hémolytique typique, des auto-anticorps, absents pendant la phase chronique, peuvent apparaître lors des crises de déglobulisation.

b) - la pauvreté de la régénération médullaire de même que des signes d'hémolyse (fer sérique bas en particulier) constituait une seconde objection. En effet, la moëlle quoique riche, ne comptait que 13 % d'éléments érythroblastiques, donc très pauvre pour un Minkowski Chauffard, tandis que la réticulocytose atteignait au maximum 5 %.

En est-il réellement ainsi ?... Non, nous semble-t-il.

En effet, une myéloaplasie érythroblastique n'est pas une surprise au cours de la maladie de Minkowski Chauffard. Ainsi, MARTONI (14) a décrit un cas semblable ; cette aplasie pouvant exprimer pour lui une phase momentanée d'extrême épuisement médullaire, résultant du perpétuel état de tension hyperplasique de la moëlle ; de même WHITE (19), MANIOS (13) & GASSER (9) qui signale plusieurs cas de crises aplastiques au cours de la sphérocytose ; ce ne sont là, pour cet auteur, autre chose que des formes spéciales de l'érythroblastopénie aiguë bénigne, dont l'apparition pourrait expliquer la pathogénèse de certaines crises anémiques. Ce serait là enfin, un phénomène dû à un facteur exogène survenant sur un terrain constitutionnel prédisposé.

Dans le cas qui nous intéresse, la crise aurait été provoquée non par une hyper-hémolyse d'où la pauvreté des signes de destruction globulaire mais par une aplasie relative quel qu'ait été son facteur déclenchant, cause exogène ainsi que le pense GASSER, ou expression ultime d'un lent épuisement médullaire selon l'opinion émise par MARTONI.

Enfin, il nous paraît logique de penser qu'une carence d'apport en fer, explicable par la longue intolérance digestive présentée par notre malade, ait pu contribuer à l'effondrement de la sidérémie.

c) - dernier point contestable, l'absence de caractère familial.

En effet, les parents de notre malade sont encore à ce jour, en bonne santé à plus de 80 ans. Seul, le père eût récemment une crise banale de colique hépatique. Deux soeurs, d'autre part, sont en vie ; ni elles, ni leurs enfants, n'ont jamais été troublés du point de vue splé-no-hépato-vésiculaire, à l'exception d'une nièce qui présenta en 1962 un ictère bénin d'apparence viral.

Enfin, aucun membre de cette famille n'est remarquable par son teint ; quant à la recherche systématique d'une splénomégalie isolée, elle s'est avérée impossible étant donné l'éparpillement de la famille.

Mais d'une part, ARRHIGHI que nous avons déjà cité dans cet exposé vient à notre secours : il a, en effet, décrit un cas de Minkowski Chauffard authentique révélé par un ulcère de jambe et méconnu dans la famille depuis quatre générations. Ceci n'est donc pas un argument absolument négatif. D'autre part, il est fort probable que, si cela avait été possible, les examens hématologiques systématiquement pratiqués parmi les membres de cette famille, eussent révélé la tare méconnue.

A l'issue de cette première partie de discussion, il nous paraît possible d'affirmer le diagnostic de maladie de Minkowski Chauffard.

2°) - *La présence de lacunes crâniennes.* -

Rappelons-le, les clichés crâniens (fig.) révélaient une ostéoporose diffuse ainsi que des images micro-lacunaires ; par contre, pas d'aspect, pourtant classique, de crâne en tour.

GANSLEN (8) en effet, estime à 50 % des cas la présence de déformations crânio-faciales, entraînant l'aspect caractéristique de "crâne en tour" ou oxycéphalie. Mais ceci est discuté ; ainsi LAMY & coll. (11) avec DEBRE, estiment que :

- non seulement la fréquence de ces modifications squelettiques est certainement bien inférieure à celle qu'il indique (pour LAMY : 5 cas sur 60 étudiés).

- mais encore, on ne peut assimiler les déformations de l'ictère hémolytique à celles du crâne en tour ou oxycéphalie ; en effet, dans la sphérocytose, il s'agit essentiellement d'une suractivité de la moëlle osseuse dont la conséquence est à la fois une hyperplasie du squelette par irrigation excessive et une dislocation d'où l'aspect si particulier de crâne "en brosse".

Quant à l'oxycéphalie authentique, il s'agit de tout autre chose, conséquence d'une synostose prématurée d'où développement du crâne dans le sens de la hauteur, ce qui, radiologiquement, se traduit par l'existence d'impressions digitiformes et par un enfoncement de l'étage moyen de la base : la lordose basilaire.

D'autres auteurs se sont penchés sur ce problème des lésions osseuses de la sphérocytose ; en 1956, PESTEL (16) étudiant les altérations osseuses des érythropathies, insistait sur les relations physiologiques existant entre érythropoïèse et moëlle osseuse, relations encore plus accusées en pathologie : d'où le rôle du médullogramme pour le diagnostic et la surveillance de l'évolution ; de plus, PESTEL notait bien , outre ces remaniements fonctionnels, la possibilité d'altérations osseuses provoquées par les érythropathies, lésions assez caractéristiques sinon spécifiques.

Etudiant Thalassémie, Drépanocytose et Minkowski Chauffard, cet auteur faisait, à propos de cette dernière maladie, une revue des travaux publiés, italiens en particulier (2) (6) (17) et mettait en évidence, la fréquence des lésions osseuses, qui méritent donc d'être systématiquement recherchées.

Elles siègent parfois sur les os longs mais sont le plus souvent décrites au crâne et dans 20 à 25 % des cas, assez marquées pour dissimuler une Thalassémie majeure :

- surtout, épaississement du diploé avec spicules osseuses partant de la table interne.

- épaississement de la table externe, réalisant l'aspect en poils de brosse ; cela correspondrait à un éclaircissement de la trabéculation de la spongieuse sous la poussée de la médullaire hyperplasiée en même temps que se pro-

produirait une hyperostose.

Ces lésions sont celles sur lesquelles ont insisté plus récemment, ANSALDI et BOLOCCO (2) à propos de 26 enfants, BIGARDI et BALDI (6) chez 14 enfants.

Mais il ne faut pas oublier que d'autres aspects ont été décrits, comparables à ceux retrouvés dans la maladie de COOLEY majeure, en particulier ostéoporose diffuse, réalisant parfois un aspect micro-lacunaire.

Il semble donc que :

- le crâne en tour ne soit en rien pathognomonique de la maladie.

- par contre, très fréquentes, (environ 40 % des cas) sont des lésions surtout crâniennes, à type de poils de brosse paraissant dues à l'hyperplasie médullaire.

- enfin, plus rarement, une ostéoporose diffuse et parfois même à forme micro-lacunaire, a pu être observée.

A la lumière de cette revue des principaux travaux concernant les altérations osseuses de la sphérocytose, il apparaît donc que nos clichés bien que révélant des images rares, s'intègrent parfaitement dans le tableau de la maladie.

3°) - *Le problème de la globuline anormale.* -

Là, le problème, nous devons l'avouer, reste entier : il nous a été impossible de retrouver dans la littérature un cas de globuline anormale dans le sang de malades atteints de Minkowski Chauffard.

Or, ici, notre malade était bien atteinte de sphérocytose typique et survient, discordante au possible, l'anomalie de l'électrophorèse et plus gênante encore, la présence d'une globuline "de type Kahlérien" à l'immuno-électrophorèse du sérum aussi bien que des urines.

Deux solutions nous apparaissent comme possibles :

- *la globuline indique l'association d'un myélome à l'ictère hémolytique* : elle serait alors le seul élément de l'affection myélomateuse car, nous l'avons vu, l'aspect

du crâne, non seulement n'est pas surprenant au cours d'une sphérocytose, mais encore les lacunes observées n'apparaissaient pas aux spécialistes, radiologues aussi bien que rhumatologues, comme pouvant être rattachées à un Kahler.

- *La globuline fait partie du tableau de la sphérocytose* : Nous l'avons déjà noté, à notre connaissance, il n'en existe pas d'exemple dans la littérature. Nous nous contenterons de verser telle quelle cette observation au dossier de la maladie de Kahler comme un fait biologique inédit qui nous a paru, par là-même, intéressant à signaler.

Cependant, nous nous permettrons d'émettre une troisième hypothèse pour conclure :

- certains travaux, en particulier ceux de OLMER MARTIN, et MONGIN (20) cités par MARY dans sa thèse, étudient l'électrophorégramme et l'immuno-électrophorégramme de leucoses. Ils y purent noter qu'en présence d'électrophorégrammes s'écartant du schéma habituel, il faut rechercher, soit une association morbide, soit une complication capable d'expliquer la modification qualitative des globulines. En particulier, parmi ces complications, les altérations hépatiques sembleraient jouer un rôle de premier plan. Notre malade, si troublée dans son fonctionnement hépato-spléno-vésiculaire, n'aurait-elle pû développer une insuffisance hépatique, capable, à elle seule, d'entraîner par un mécanisme inconnu, l'apparition d'une globuline anormale ?

CONCLUSION

Nous avons donc observé, chez une malade porteuse d'une maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD des lacunes craniennes et une globuline anormale.

La co-existence de ces phénomènes ne peut pas être interprétée de manière formelle, mais incite tout de même à étudier, dans l'avenir de manière systématique, la texture osseuse et les globulines sanguines des malades atteints d'une maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Vu : Le Président,

GADRAT

Vu : Le Doyen,
Pour le Doyen
L'Assesseur

BLANC

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 22 Mai 1963

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

(1) - ALLISON A. C., KATES., & JAMES A.T. - Une anomalie des lipides sanguins dans la sphérocytose héréditaire.
British Medical Journal, 17 Déc. 1960, N° 5 215 - 1 766 - 1 768.

(2) - ANSALDI N., & BALOCCO A. - Considérations clinico-radiologiques sur les altérations osseuses dans l'ictère hémolytique constitutionnel du type Minkowski Chauffard chez l'enfant.
Minerva Pediatrica, 8 Déc. 1960, 12, N° 49 - 1613 - 1618.

(3) - ARRHIGHI F. - La dermatologie au secours de la Médecine générale : ulcère de jambe sans insuffisance circulatoire et régionale, révélateur d'une anémie hémolytique familiale (Minkowski Chauffard), ignorée jusqu'alors dans quatre générations.
Bull. Soc. Franç. Derm. Janvier-Mars 1961, *68*. N° 1, 103.

(4) - BERNARD J. - Les maladies du sang et des organes hématopoïétiques. Flammarion Ed.

(5) - BERT J.M., BERNARD J.N. & GARRIGUES J.M. - A propos de la lithiase de la maladie de Minkowski Chauffard. Les cholécystopathies d'origine hémolytique.
Arch. mal. app. dig., Décembre 1960, 49, n° 12, 1724-1728.

(6) - BIGARDI D. & BALDI U. - Les altérations osseuses dans l'anémie hémolytique constitutionnelle de Minkowski Chauffard.
Min. Ped., 11 Août 1959, *11*, N° 31-32, p. 780-786.

(7) - GADEA A. - Sur trois cas de crise aplastique dans une famille atteinte d'ictère hémolytique congénital.
Thèse PARIS 1957.

(8) - GANSLEN - Cité par LAMMY et COLL. (II)

(9) - GASSER C. - Erythroblastopénie aiguë dans les anémies hémolytiques. Le Sang, 21, 237, 1950.

(10) - LAMY M. & CABANES J. - La maladie hémolytique héréditaire. Ictère hémolytique à sphérocytes, type Minkowski Chauffard.
Rev. Pratic. Ier Janvier 1958, *8*, n° 1, 15-22.

(11) - LAMY M., JAMMET, AUSSANAIRE & BOURNIQUE. - Maladie hémolytique et crâne en tour.
Arch. Fr. Ped., VII, 151-153, 1950.

(12) - LAPORTE J. - Les maladies du sang.
Edit., AGET, TOULOUSE 1959.

(13) - MANIOS S., - Signification de l'aplasie ou hypoplasie érythroblastique dans les anémies hémolytiques congénitales.
Galémus (Grèce) Nov. 1961, 3, n° II, 876-891.

(14) - MARTONI L. - Une crise de myéloaplasie érythroblastique au cours de la maladie de Minkowski Chauffard.
Min. Med. 21 juil 1956, *47*, n° 57-58, 215-220.

(15) - PERELMAN R. - Maladie de Minkowski Chauffard.
Concours Méd. 21 Juil. 1962, *84*, n° 29, 4283-4290.

(16) - PESTEL. - Altérations osseuses des érythropathies.
Pres. Méd. 64-74, 1956.

(17) - SANSONE G. & ZAPPA (G.P.) - Les altérations osseuses dans l'ictère hémolytique congénital de type MINKOWSKI CHAUFFARD.
Min. Ortop. 29 Décem. 1955, n° 51-52, 1714-1718.

(18) - VALDIGUIE P. - Contribution à l'étude des protéines myélomateuses, Thèse TOULOUSE. 1962.

(19) - WHITE D. - Un cas d'anémie sphérocytique congénitale avec crise arégénératrice.
Med. J. Australia, 25 Août 1956, 2, n° 8, 302-304.

(20) - OLMER J., MARTIN M., MONGIN M. - L'électrophorèse sur papier au cours des leucoses.
Ann. Méd. 1956-56-662.